

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-2-113-115

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ПРИЧИНАХ ПОЗДНЕЙ ДИСФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ

Е.С. Столяревич, Н.А. Томилина

ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

UNDERSTANDING EVOLUTION ON THE CAUSES OF LATE RENAL ALLOGRAFT DYSFUNCTION

E.S. Stolyarevich, N.A. Tomilina

V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

На протяжении всей истории клинической нефротрансплантологии представления о природе поздней дисфункции трансплантированной почки претерпели ряд существенных изменений. Так, в 60-е годы, когда иммуносупрессивная терапия (ИСТ) включала в себя кортикостероиды и азатиоприн, острое отторжение трансплантата развивалось у большинства реципиентов почечного трансплантата и было главным препятствием, не позволяющим добиться оптимальных результатов операции.

В 80-е годы, когда в качестве базового иммуносупрессанта стал использоваться Циклоспорин А, частота острого отторжения снизилась до 15–20% в течение первого года после аллотрансплантации почки (АТП), что способствовало улучшению и отдаленной выживаемости трансплантата. С другой стороны, снижение роли острого отторжения в ранние сроки после АТП привело к увеличению значимости патологии, не связанной с активацией иммунного ответа в структуре поздней дисфункции пересаженной почки. Так, в 1993 г. в классификации патологии почечного трансплантата был принят термин «хроническая трансплантационная нефропатия» (ХТН) как обобщающее понятие для обозначения хронического необратимого поражения пересаженной почки, возникающего вследствие действия комплекса разнообразных факторов, как антиген-зависимых, так и неспецифических, и проявляющегося клинически прогрессирующей дисфункцией трансплантата, а морфологически – распространенным нефросклерозом [1].

По мере накопления опыта работы с Циклоспорином в качестве базового иммуносупрессанта в конце 90-х годов стали появляться работы, демонстрирующие значение нефротоксического эффекта ингибиторов кальциневрина в развитии нефросклероза и ограничивающего срок жизни пересаженной

почки. Так, по данным В. Nankivell, полученным при анализе результатов протокольных биопсий трансплантированной почки, признаки хронической нефротоксичности CN1 в той или иной степени имеются практически у всех пациентов, получающих эти препараты, уже через 7–10 лет после трансплантации почки. При этом отмечалась тесная корреляция между появлением морфологических признаков нефротоксичности CN1 и последующим развитием гломерулосклероза, интерстициального фиброза и атрофии канальцев. Подобные представления диктовали необходимость минимизации дозировок ингибиторов кальциневрина, что, безусловно, уменьшало нефротоксический эффект этих препаратов, однако при отсутствии адекватного восполнения иммуносупрессии приводило к повышению риска отторжения. Тем не менее до последнего времени существовало мнение, что отторжение остается редкой причиной развития дисфункции в поздние сроки после АТП, будучи следствием несоблюдения пациентом предписаний врача (*non compliance*) либо неоправданного, чрезмерного снижения дозы иммуносупрессантов в рамках минимизирующих протоколов ИСТ.

Представления о механизмах развития отторжения изменились в начале 2000-х благодаря исследованиям Н.Е. Feucht, описавшего свечение C4d-фрагмента комплемента на перитубулярных капиллярах как маркера активации гуморального звена иммунитета, что значительно расширило возможности диагностики гуморального отторжения и потребовало пересмотра Banff-классификации с выделением в ней острого и хронического гуморального отторжения как самостоятельных нозологических форм.

Тем не менее представления о ведущей роли нефротоксичности CN1 в развитии поздней дис-

функции казались бесспорными до 2010 г., когда результаты многоцентрового исследования причин поздней дисфункции трансплантата DeKAF вновь заставили говорить об определяющем значении отторжения для отдаленной судьбы трансплантата. Так, по данным этого исследования, признаки острого либо хронического отторжения выявлялись более чем у половины всех пациентов с поздней дисфункцией трансплантата, при этом 57% этих пациентов имели признаки активации гуморального звена иммунитета (донорспецифические антитела (DSA) либо свечение C4d-фрагмента комплемента на перитубулярных капиллярах).

Одним из парадоксальных выводов DeKAF-исследования было выявление положительного влияния нефротоксичности CNI на прогноз нефропатии, тогда как позднее отторжение, особенно ассоциированное с активацией гуморальных механизмов, оказалось основной причиной потерь трансплантационной почки в отдаленные сроки после АТП.

Наши данные полностью согласуются с результатами DeKAF-исследования, подтверждая определяющую роль отторжения в структуре поздней дисфункции и отдаленных потерь трансплантата.

Так, при анализе 1312 биопсий, выполненных в поздние сроки после АТП (от 3 до 285 мес.; в среднем $50,8 \pm 47,6$ мес.) в связи с выявлением дисфункции трансплантата (повышение креатинина крови выше $0,15$ ммоль/л и/или появление протеинурии более $0,3$ г/л), выяснилось, что наиболее частой причиной поздней дисфункции является острое отторжение трансплантата, отмечавшееся у 321 пациента (24%), примерно с такой же частотой выявлялась хроническая нефротоксичность CNI ($n = 293$; 22%), несколько реже причиной дисфункции было хроническое отторжение ($n = 166$; 13%) и неспецифический интерстициальный фиброз и атрофия канальцев ($n = 216$; 16%). Гломерулонефрит трансплантата (возвратный либо *de novo*) был причиной дисфункции у 153 пациентов (12%), остальные причины отмечались значительно реже. При этом выживаемость трансплантата к 10 годам наблюдения оказалась наиболее низкой именно у пациентов с острым и хроническим отторжением трансплан-

тата, составив 12 и 7% соответственно. Этот показатель оказался значительно более низким при отторжении в сравнении с дисфункцией трансплантата другой природы: так, при CNI-нефротоксичности он составил 41%, при гломерулонефрите – 38%, а при нефросклерозе неуточненной природы (ХТН) – 34% (табл.).

В целом 10-летняя выживаемость трансплантатов при отторжении (остром и хроническом) составила 11%, тогда как при дисфункции неиммунной природы, включавшей все остальные варианты патологии, выживаемость трансплантата к 10 годам составила 41% ($p < 0,001$) (рис. 1).

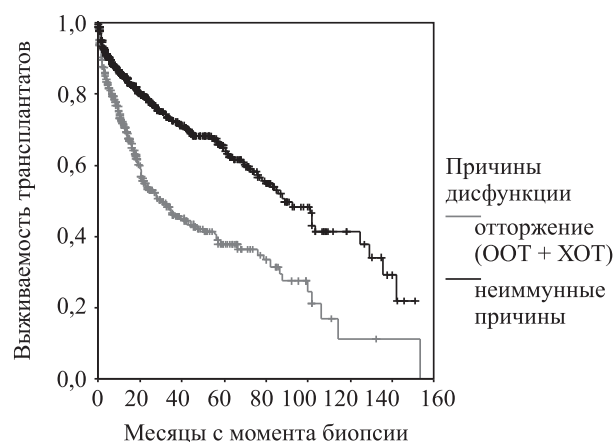


Рис. 1. Выживаемость трансплантатов в зависимости от природы дисфункции (иммунной или неиммунной)

При этом выживаемость трансплантатов не различалась в зависимости от присутствия признаков нефротоксичности, в той или иной степени выявлявшихся у 579 пациентов, составив 30 и 36% соответственно у пациентов, имевших и не имевших картину нодулярного артериоэпителиоза (P-NS).

Напротив, признаки активации гуморального звена иммунитета, констатировавшиеся при выявлении свечения C4d-фрагмента комплемента на перитубулярных капиллярах, определявшиеся у 202 пациентов, оказывали отрицательное влияние на прогноз независимо от основного морфологического диагноза: 10-летняя выживаемость соста-

Таблица

Частота встречаемости и выживаемость трансплантатов при различных вариантах поздней дисфункции

Ds	Частота, n (%)	10-летняя выживаемость, %
Острое отторжение	321 (24)	12
ХОТ	116 (13)	7
Хр. CNI-нефротоксичность	293 (22)	41
Нефросклероз неуточненный	216 (16)	34
Возвратная и <i>de novo</i> патология (ГН / диабетическая нефропатия)	153 (12) / 26 (2)	38
Норма / ОКН / острая CNI-нефротоксичность	23 (2) / 22 (2) / 26 (2)	72

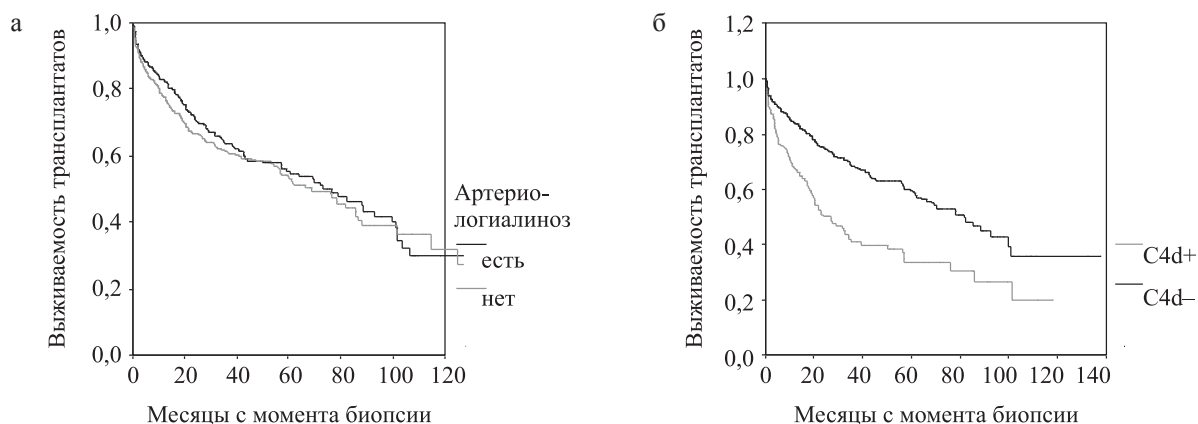


Рис. 2. Выживаемость трансплантатов в зависимости от наличия признаков: а – нефротоксичности CNI (нодулярный артериологиалиноз); б – гуморального отторжения (свечение C4d на перитубулярных капиллярах)

вила 19 и 38% при C4d+ и C4d– соответственно ($p < 0,01$).

Таким образом, несмотря на появление новых, все более мощных иммуносупрессантов, преодолеть проблему отторжения почечного трансплантата до сих пор не удалось. И хотя клинические проявления отторжения стали менее выраженными, как правило, проявляясь лишь повышением уровня креатинина крови или даже будучи субклиническими, влияние их на отдаленную судьбу трансплантата остается определяющим.

Поскольку поздние эпизоды отторжения, несмотря на проводимое лечение, в большинстве случаев оказываются лишь частично обратимыми с последующим прогрессированием дисфункции трансплантата вплоть до терминальной ХПН, важнейшей задачей на сегодняшний день является предупреждение развития гуморального отторжения и выявление его на ранней стадии, а также разработка эффективных протоколов лечения этой патологии. Все эти вопросы являются сегодня предметом изучения.